

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 juni 2007

Uw kenmerk
Farmatec.P 2775749

Datum
6 juli 2007

Ons kenmerk
PAK/27044917

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/23: telbivudine (Sebivo®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 juni 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot telbivudine (Sebivo®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/23.

Telbivudine (Sebivo®) filmomhulde tabletten 600 mg zijn bestemd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, aanhoudende verhoogde serumalanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch bewijs van actieve ontsteking en/of fibrose.

Volgens CFH-rapport 07/23 heeft telbivudine een therapeutische meerwaarde vergeleken met lamivudine. Het is nog niet aan te geven of er klinisch relevante verschillen zijn tussen telbivudine enerzijds en adefovir en entecavir anderzijds. Naar het oordeel van de CFH is telbivudine onderling vervangbaar met adefovir en entecavir. Telbivudine kan dan ook op bijlage 1A in hetzelfde cluster worden geplaatst als adefovir en entecavir.

Concluderend adviseert het CVZ u om telbivudine op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

Rapport

CFH-rapport 07/23

telbivudine (Sebivo®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 juni 2007

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

27038592

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	telbivudine (Sebivo®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7.	Literatuur
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 juni 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Sebivo®

1. Inleiding

In de brief van 6 juni 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Sebivo®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. telbivudine (Sebivo®)

Samenstelling

Telbivudine, (omhulde) tablet 600 mg.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, aanhoudend verhoogde serumalanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch bewijs van actieve ontsteking en/of fibrose.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor telbivudine te clusteren met adefovir en entecavir op bijlage 1A van de Zorgverzekering. Telbivudine is volgens de fabrikant niet onderling vervangbaar met lamivudine vanwege een verschil in effectiviteit en indicatiegebied. Verder stelt de fabrikant een standaarddosis voor van 600 mg.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de behandeling van chronische hepatitis B zijn geregistreerd de interferonen interferon alfa 2a en 2b en peginterferon alfa 2a, en de nucleoside/nucleotide-analoga adefovir, entecavir en lamivudine.

In eerdere rapporten is al gesteld dat de parenteraal toe te dienen (peg)interferonen niet clusterbaar zijn met de oraal in te nemen nucleoside/nucleotide-analoga.^{1,2,3}

In dit rapport zal worden beoordeeld of telbivudine onderling vervangbaar is met lamivudine en/of adefovir en entecavir. Lamivudine staat op bijlage 1B en adefovir en entecavir zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (OJ05AFA0 V). Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van telbivudine dat als bijlage is toegevoegd.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Alle vier de nucleoside/nucleotide analoga zijn geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met gecompenseerde chronische hepatitis-B met tekenen van actieve virale

replicatie, aanhoudend verhoogde serum alanine aminotransferase (ALAT)-spiegels en histologische tekenen van actieve leverontsteking en/of fibrose.

Adefovir en *lamivudine* zijn tevens nog geregistreerd voor de behandeling van chronische hepatitis-B bij volwassenen met gedecompenseerde leverziekte.

Lamivudine is als enige van de vier geregistreerd voor de behandeling van een HIV-infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen.

Conclusie: er zijn geen publicaties waaruit naar voren komt dat telbivudine kan worden toegepast voor de behandeling van een HIV infectie. De behandeling van HIV is een substantieel indicatiegebied.

De conclusie is dat het indicatiegebied van telbivudine niet gelijksoortig is aan dat van lamivudine.

Het indicatiegebied van telbivudine is gelijksoortig aan het indicatiegebied van adefovir en entecavir. Telbivudine is weliswaar niet geregistreerd bij de behandeling van gedecompenseerde leverziekte zoals adefovir, maar dit is ook niet de hoofdindicatie van adefovir.

Gelijke toedieningsweg

Alle vier de nucleoside/nucleotide analoga worden oraal toegediend.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

In de 1B tekst van alle vier de nucleoside/nucleotide analoga wordt aangegeven dat er onvoldoende gegevens bekend zijn over het gebruik bij kinderen en adolescenten.

Conclusie: alle zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen, dus voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Telbivudine is bij de HBeAg negatieve patiënten even werkzaam als lamivudine en bij HBeAg positieve patiënten werkzamer dan lamivudine. Vergelijking met de andere nucleoside/nucleotide analoga adefovir en entecavir is niet eenvoudig vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek (directe vergelijking) en/of vanwege het feit dat in de onderzoeken verschillen zijn in eindpuntkeuze, definiëring van eindpunten, chemische analysetechnieken en onderzochte populatie (indirecte vergelijking). De antivirale activiteit lijkt in dezelfde orde van grootte te liggen.

In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van de vier nucleoside/nucleotide analoga vergelijkbaar. De ervaring met telbivudine (en entecavir) is echter beperkt waardoor eventuele minder vaak voorkomende bijwerkingen nog onvoldoende tot uiting zijn gekomen. Volgens de EMEA verdient de stijging van de creatinefosfokinase in het bloed wel speciale aandacht,

omdat het kaukasisch ras een sterke risicofactor is hiervoor en in de klinische onderzoeken voornamelijk aziatische patiënten waren geïncludeerd.

Conclusie: op grond van de beschikbare gegevens is er een klinisch relevant verschil in eigenschappen met lamivudine; het is niet aangetoond dat er klinisch relevante verschillen zijn tussen telbivudine en adefovir of entecavir.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat telbivudine onderling vervangbaar is met adefovir en entecavir. Op grond van een verschil in indicatiegebied en in klinisch relevant verschillen in eigenschappen is telbivudine niet onderling vervangbaar met lamivudine.

2.a.5. Standaarddosering

Voor telbivudine is door de WHO nog geen DDD vastgesteld. In de 1B-tekst wordt maar één onderhoudsdosering vermeld: eenmaal daags 600 mg. In het fase III onderzoek van Brown et al. is ook deze dosering toegepast. Het voorstel is om de standaarddosering te stellen op 600 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van het bovenstaande kan worden geconcludeerd dat telbivudine kan worden toegevoegd aan groep OJ05AFA0 V, waarin al zijn opgenomen adefovir en entecavir. Als standaarddosering wordt 600 mg voorgesteld.

2.a.7. Literatuur

¹CFH-rapport 00/03. Lamivudine (Zeffix®); 24 februari 2000

²CFH-rapport 03/17. Adefovir (Hepsera®); 11 september 2003

³CFH-rapport 06/22. Entecavir (Baraclude®); 2 oktober 2006

3. Conclusie

Telbivudine is onderling vervangbaar met adefovir en entecavir. Sebivo® kan worden geplaatst op bijlage1A van de Regeling zorgverzekering in groep OJ05AFA0 V met een standaarddosering van 600 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport telbivudine (Sebivo®) bij de indicatie behandeling chronische hepatitis B

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel telbivudine (Sebivo®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de overige nucleoside/nucleotide analoga. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Telbivudine is bij de HBeAg negatieve patiënten even werkzaam als lamivudine en bij HBeAg positieve patiënten werkzamer dan lamivudine. Hierbij is telbivudine alleen nog onderzocht bij patiënten met chronische hepatitis B met gecompenseerde actieve leverziekte, waarbij een groot deel van de patiënten azaat was en geïnfecteerd waren met HBV genotypen B en C. Vergelijking met de andere nucleoside/nucleotide analoga adefovir en entecavir is niet eenvoudig vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek (directe vergelijking) en/of vanwege het feit dat in de onderzoeken verschillen zijn in eindpuntkeuze, definiëring van eindpunten, chemische analysetechnieken en onderzochte populatie (indirecte vergelijking). De antivirale activiteit lijkt in dezelfde orde van grootte te liggen. Van adefovir zijn gegevens van 5 jaar behandeling beschikbaar. Zowel adefovir als entecavir zijn onderzocht bij lamivudineresistente patiënten en adefovir ook bij patiënten met een HIV coinfectie en bij pre- en posttransplantatiepatiënten. In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van de vier nucleoside/nucleotide analoga vergelijkbaar. De ervaring met telbivudine (en entecavir) is echter beperkt waardoor eventuele minder vaak voorkomende bijwerkingen nog onvoldoende tot uiting zijn gekomen. Met adefovir en lamivudine is voldoende ervaring opgedaan. In grote lijnen is de toepasbaarheid en het gebruiksgemak van de vier nucleoside/nucleotide-analoga vergelijkbaar.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van chronische hepatitis B heeft telbivudine een therapeutische meerwaarde vergeleken met lamivudine. Het is nog niet aan te geven of er klinisch relevante verschillen zijn tussen telbivudine enerzijds en adefovir en entecavir anderzijds.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	Sebivo®
<i>Samenstelling</i>	Telbivudine, (omhulde) tablet 600 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Behandeling van chronische hepatitis B bij volwassenen met gecompenseerde leverziekte en bewijs van virale replicatie, aanhoudend verhoogde serumalanineaminotransferase (ALAT)-spiegels en histologisch bewijs van actieve ontsteking en/of fibrose.
<i>Dosering</i>	<p>Eenmaal daags 600 mg. Bij nierfunctiestoornissen met een creatinineklaring van < 50 ml/min is een aanpassing van het doseringsinterval nodig (zie preparaattekst FK).</p> <p>Bij HBeAg-positieve patiënten moet de behandeling tenminste worden voortgezet tot HBe-seroconversie of HBs-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd. Bij HBeAg-negatieve patiënten moet de behandeling tenminste worden voortgezet totdat HBs-seroconversie optreedt of totdat verminderde werkzaamheid wordt geconstateerd.</p>
<i>Werkingsmechanisme</i>	Telbivudine is een synthetisch thymidine nucleoside-analoon dat actief is tegen HBV* DNA polymerase na fosforylering door cellulaire kinases tot de actieve trifosfaatvorm. De actieve trifosfaatvorm concurreert met het natuurlijke substraat

	thymidine 5'-trifosfaat. Na inbouw van telbivudine 5'-trifosfaat in het virale DNA wordt de opbouw van de DNA-keten gestopt wat leidt tot een remming van de HBV-replicatie.
--	--

*HBV = hepatitis B virus

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Het hepatitis-B virus (HBV) is een DNA-virus en bestaat uit een enveloppe waarop zich het hepatitis-B surface antigeen (HBsAg) bevindt en een kern met het hepatitis-B core antigeen (HBc) en het hepatitis-B 'e' antigeen (HBeAg).¹ Van het HBV zijn inmiddels 8 genotypen geïdentificeerd (A t/m H).⁵ Het HBV bindt zich aan specifieke receptoren in de lever. De ziekteverschijnselen worden veroorzaakt door de immunologische reactie tegen HBV-geïnfecteerde cellen. Doorgaans is 4-6 weken na besmetting HBsAg en daarna HBeAg aantoonbaar in serum; dit is gemiddeld 7-46 dagen voordat biochemische afwijkingen en klinische verschijnselen optreden.¹ Hierna worden achtereenvolgens anti-HBc, geleidelijk anti-HBe en als laatste anti-HBs gevormd. Anti-HBs is dus pas na weken-tot-maanden detecteerbaar.

Naast een HBV-infectie met een subklinisch beloop, worden een acute en een chronische vorm onderscheiden.

Bij de *acute vorm* is er een prodromale fase van enkele weken met moeheid, griepachtige verschijnselen, misselijkheid, buikklachten en soms koorts en/of gewrichtsklachten. Hierna kan een icterische fase optreden van 2-6 weken. Tijdens de herstelperiode verdwijnen de klachten. De totale ziekteduur is enkele weken tot niet meer dan 6 maanden. Een patiënt wordt genezen beschouwd als HBsAg volledig is verdwenen én anti-HBs aantoonbaar is (HBsAg seroconversie).

Er wordt gesproken van een *chronische vorm* wanneer HBsAg langer dan 6 maanden in het serum detecteerbaar is. Chronische hepatitis B kan verdeeld worden in de volgende drie fasen: immunotolerante fase (met detecteerbare HBsAg en HBeAg spiegels, hoge HBV DNA spiegel en normale of licht verhoogde ALAT spiegel), immuno-actieve fase (dalende HBV DNA spiegel en stijgende ALAT-waarden met klinische symptomen, soms gevolgd door HBeAg seroconversie) en de fase van het inactieve dragerschap (met detecteerbare spiegel van anti-HBe, geen detecteerbare spiegel meer van HBeAg, zeer lage spiegels van HBV DNA en normale ALAT-waarden).

Bij chronische hepatitis B worden dus onderscheiden HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten. De *HBeAg-positieve vorm* duidt op een zich stevig replicerend virus dat tevens hoge serum HBV-DNA spiegels teweegbrengt. Bij patiënten die HBeAg-positief zijn kan 'seroconversie' optreden, d.w.z. afname van HBeAg en verschijnen van anti-HBe antilichaam in het serum. HBeAg seroconversie treedt op wanneer het immuunsysteem erin slaagt weerstand te bieden tegen het hepatitis B virus. Jaarlijks vindt bij 1-10% van de patiënten spontane HBeAg seroconversie op.¹ Hepatitis B therapie kan dit proces versnellen. Seroconversie van HBeAg-antigeen is een marker voor de overgang van een chronische hepatitis B virus infectie naar de status van inactief dragerschap en biedt zicht op een gunstige afloop op langere termijn met een geringe kans op cirrose of hepatocellulair carcinoom.

De *HBeAg-negatieve vorm* van chronische hepatitis B infectie wordt gekenmerkt door de afwezigheid van HBeAg als gevolg van een zogenaamde pre-core mutant van hepatitis B virus. Ondanks de afwezigheid van HBeAg duiden waarneembare HBV DNA spiegels en necro-inflammatie evenwel op actieve virusrelicatie. Bij HBeAg-negatieve patiënten is HBeAg seroconversie niet mogelijk. Bij de behandeling van HBeAg-negatieve patiënten zijn er dus geen andere duidelijke 'eindpunten' dan de volledige eradicatie van de ziekte (HBsAg volledig verdwenen én anti-HBs aantoonbaar); dit is bij verreweg de meeste patiënten niet mogelijk. De HBeAg-negatieve patiënten dienen daarom te worden voorzien van een langdurige therapie die blijvende onderdrukking van het HBV-DNA bewerkstelligt.

Bij tolerantie voor HBV (veelal bij kinderen) en bij HBeAg seroconversie ontstaat een situatie van asymptomatisch dragerschap zonder hepatitis. Bij persistente HBV infectie zonder tolerantie (zich o.a. uitend in de 'flares') kan door beschadiging van levercellen levercirrose en hepatocellulair carcinoom ontstaan. Dit gebeurt bij 15-25% van de chronische patiënten na 5-25 jaar.¹ Het carcinoom ontstaat waarschijnlijk door de aanhoudende necrose-ontsteking-regeneratie cyclus van leverweefsel.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de behandeling van chronische hepatitis B zijn de interferonen interferon alfa 2a en 2b en peginterferon alfa 2a geregistreerd, en de nucleoside/nucleotide-analoga, adefovir, entecavir en lamivudine.

De initiële behandeling bestaat uit (peg)interferon alfa.^{2,3} Indien bij deze patiënten een 'relapse' optreedt, (peg)interferon-alfa niet werkzaam blijkt, niet wordt verdragen of is gecontra-indiceerd, komt gebruik van adefovir of entecavir in aanmerking.² Toepassing van lamivudine gaat gepaard met een relatief hoge resistentievorming. In dit rapport zal telbivudine worden vergeleken met de andere nucleoside/nucleotide-analoga.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 8 juni 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: telbivudine, telbivudin* met de limitering 'title/abstract'. Er is een kortdurend placebo-gecontroleerde dose range studie met telbivudine en een 1 jaar durend fase IIb onderzoek, waarbij telbivudine vergeleken is met lamivudine.^{7,8} Voor dit rapport heeft de fabrikant verder nog uitgewerkte data geleverd van een direct vergelijkend gerandomiseerd, dubbelblind fase III onderzoek (2-jaars gegevens; telbivudine vs lamivudine).

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van telbivudine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Het doel van de behandeling van chronische hepatitis B is de onderdrukking van de HBV replicatie, de remissie van de leverontsteking en het voorkómen van de progressie van fibrose voordat cirrhose en hepatocellulair kanker ontstaan.

Voor het meten van de werkzaamheid van een geneesmiddel tegen hepatitis B bestaan biochemische, virologische en histologische parameters.⁹ Omdat hepatitis B een heterogene ziekte is en een fluctuerend beloop heeft, is het moeilijk goede eindpunten voor de werkzaamheid te definiëren waarvan een goede correlatie met de langetermijn uitkomst vaststaat.

Op dit moment zijn specifieke therapeutische doelstellingen langdurige serum HBV DNA reductie tot zo laag mogelijke waarden, verbetering van de histologie/fibrose, ALAT normalisatie en voor HBeAg positieve patiënten daarbij nog verlies van HBeAg of HBeAg-seroconversie.⁹ Histologische vooruitgang wordt getoetst aan de hand van een gevalideerd scoringssysteem dat het necro-inflammatoire proces en de fibrotische staat apart meeneemt. De histologische parameter geeft de beste aanwijzing of een therapie de progressie van leveraandoening heeft geremd of gekeerd. Vanwege het feit dat er nog geen goede definities zijn van 'respons' en er geen algemeen geaccepteerd virologisch eindpunt is, wordt voor een bevestigend onderzoek met een nucleoside/nucleotide-analoga een gecombineerd primair eindpunt geëist met zowel een biochemisch, virologisch als een histologisch aspect.⁹

In het placebo-gecontroleerde dose-finding onderzoek van **Lai et al.** werden 43 HBeAg positieve aziatische patiënten sequentieel behandeld met verschillende doseringen telbivudine.⁷ Het behandelingschema was telkens 4 weken telbivudine en vervolgens 12 weken follow up zonder telbivudine. Bij alle doseringen telbivudine (25, 50, 100, 200, 400 en 800 mg/dag) werd na 4

weken bij 97% van de patiënten een virologisch respons gezien tegenover 0% van de patiënten op placebo ($p < 0,0001$). Het virologisch respons was gedefinieerd als serum HBV DNA reductie van $\geq 2\log_{10}$ kopieën/ml. Na staken van de behandeling keerden de serum HBV DNA spiegels weer terug tot baseline-waarden, waarbij bij de hogere doseringen (400 en 800 mg/dag) de stijging trager verliep.

De resultaten van het hierboven vermelde onderzoek vormden de basis van het fase IIb onderzoek van **Lai et al.**⁸ In dit dubbelblinde onderzoek werden 107 patiënten gerandomiseerd, waarvan er 3 uitvielen op de eerste dag van de behandeling. Belangrijkste *inclusiecriteria* waren een leeftijd van 18-65 jaar, HBsAg seropositief gedurende ≥ 6 maanden, HBeAg seropositief, HBV DNA serumspiegel van $> 6\log_{10}$ kopieën/ml, ALAT serumspiegel 1,3-10 maal de ULN. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren co-infectie met HIV, HCV of HDV, andere oorzaken van leverziekten, tekenen van leverdecompensatie, pancreatitis in de anamnese, alcohol of drugsverslaving tijdens de afgelopen 2 jaar, eerder gebruik van nucleoside analoga voor HBV en gebruik van interferon gedurende de afgelopen 12 maanden. Er waren 5 *onderzoeksgroepen*: telbivudine 400mg, telbivudine 600 mg, lamivudine 100 mg, telbivudine 400 mg + lamivudine 100 mg en telbivudine 600 mg + lamivudine 100 mg per dag. De onderzoeksduur was 1 jaar. *Primair eindpunt* was het effect op de serumspiegel van HBV DNA (PCR assay). Dit effect is op drie manieren geanalyseerd: oppervlakte onder de curve minus baseline (AUCMB), dat de cumulatief gemiddelde verandering van HBV DNA spiegels over de tijd geeft; absolute verandering van de HBV DNA spiegel ten opzichte van baseline; en het percentage patiënten dat een bepaalde HBV DNA spiegel bereikte (responspercentage). Verder waren een aantal secundaire eindpunten geformuleerd, waaronder twee gecombineerde eindpunten. De analyse was op basis van 'intention to treat' over 104 patiënten. Er werd gestratificeerd op de ALAT serumspiegel. De resultaten van dit onderzoek zijn te vinden in tabel 1.

In een dubbelblind, direct vergelijkend, fase III onderzoek tussen telbivudine 600 mg/dag en lamivudine 100 mg/dag werden 1367 patiënten gerandomiseerd (**Brown et al.**, ongepubliceerde data). Belangrijkste *inclusiecriteria* waren een leeftijd van 16-70 jaar, HBsAg seropositief bij de screening, HBeAg positief of negatief, HBV DNA serumspiegel van $= 6\log_{10}$ kopieën/ml, ALAT serumspiegel 1,3-10 maal de ULN bij de screening. De belangrijkste *exclusiecriteria* waren vergelijkbaar met het direct vergelijkende onderzoek van Lai et al (hierboven beschreven).⁸ Het *primaire eindpunt* was een samengesteld eindpunt 'therapeutisch respons', dat is gedefinieerd als het bereiken van een HBV DNA spiegel van $< 5\log_{10}$ kopieën/ml gecombineerd met een afname van HBeAg (voor HBeAg positieve patiënten) of een normalisatie van de ALAT spiegel. De normalisatie van de ALAT-spiegel wordt hierbij gezien als een surrogaatmarker voor de histologische verbetering. Er zijn tijdens dit onderzoek echter ook leverbiopten genomen voor de start van de behandeling en tijdens week 52. De analyse was o.a. op basis van 'intention to treat' met de 'last observation carried forward'. Er werd gestratificeerd op de ALAT serumspiegel en de HBeAg status. De resultaten van dit onderzoek zijn te vinden in tabel 1.

Tabel 1. Resultaten van direct vergelijkend onderzoek tussen telbivudine en lamivudine

Studie, duur	Interventie	N	Antiviraal respons		p-waarde
			AUCMB* in \log_{10} kopieën/ml	gemiddelde verandering van de HBV DNA spiegel tov van baseline na 1 jaar in \log_{10} kopieën/ml	
Lai et al. ⁸ , 52 weken	telbivudine 400 mg/dag	22	- 5,7	- 6,5	geen statistisch significante verschillen tussen de groepen
	telbivudine 600 mg/dag	22	- 5,4	- 5,5	
	lamivudine 100 mg/dag	19	- 4,4	- 4,6	
	telbivudine + lamivudine 400/100 mg/dag	21	- 5,6	- 6,0	
	telbivudine + lamivudine 600/100 mg/dag	20	- 5,9	- 5,9	
	telbivudine	44	- 5,6	- 6,0	p < 0,05**
	lamivudine	19	- 4,4	- 4,6	
	telbivudine + lamivudine	41	- 5,8	- 6,0	p < 0,05**
Studie, duur	Interventie	N	therapeutisch respons in % patiënten op week 52 [#]		p-waarde
			HBeAg positief	HBeAg negatief	
Brown et al. (ongepubliceerde data), 52 weken	telbivudine 600 mg/dag	680	75*	75	*p = 0,0047 tov lamivudine
	lamivudine 100 mg/dag	687	67	77	

* AUCMB = oppervlakte onder de curve minus baseline (AUCMB): geeft de cumulatief gemiddelde verandering van HBV DNA spiegels over de tijd (52 weken).

** ten opzichte van lamivudine

* Therapeutisch respons = het bereiken van een HBV DNA spiegel van $< 5 \log_{10}$ kopieën/ml gecombineerd met een afname van HBeAg (voor HBeAg positieve patiënten) of een normalisatie van de ALAT spiegel.

In het onderzoek van **Lai et al.** waren de virale responspercentages alle groter bij telbivudine dan bij lamivudine, waarbij het verschil statistisch significant was bij het responspercentage HBV DNA spiegel < 200 kopieën/ml (dwz. niet meer detecteerbaar voor PCR analyse): 61% van de patiënten op telbivudine vs 32% van de patiënten op lamivudine ($p < 0,05$).⁸ Het verschil tussen de combinaties en lamivudine bereikte geen statistische significantie.

In het onderzoek van **Brown et al.** was telbivudine met name werkzamer dan lamivudine bij patiënten die HBeAg positief waren en minder hoge ALAT-spiegels hadden ($< 2,5 \times \text{ULN}$): 69% van de patiënten vs 57% ($p = 0,0061$).

Een secundair eindpunt in dit onderzoek was het histologisch respons dat gedefinieerd is als een reductie van twee punten of meer in de Knodell necroinflammatoire score zonder een verslechtering in de fibrose score (Ishak score).^{10,11} Het histologisch respons was vergelijkbaar bij HBeAg negatieve patiënten (67% van de patiënten op telbivudine vs 66% van de patiënten op lamivudine) en statistisch significant beter voor telbivudine bij HBeAg positieve patiënten (65% vs 56%, $p = 0,0105$).

Er zijn nog geen *lange termijn gegevens* gepubliceerd. In het EPAR worden wel kort de uitkomsten van de vervolgonderzoeken van de fase IIb studie en van het fase III onderzoek besproken. Hierbij worden geen statistische significanties aangegeven.

Vanuit het fase IIb onderzoek van **Lai et al.** stroomden 90 patiënten door naar het vervolgonderzoek (per protocol populatie). Uit de interim analyse na 1 jaar vervolgonderzoek (2 jaar behandeling) komt naar voren dat de eerder bereikte daling van de HBV DNA spiegel (na 1 jaar behandelen) gehandhaafd bleef. Na 2 jaar behandelen was de daling $5,3 \log_{10}$ kopieën/ml voor telbivudine vs $3,8 \log_{10}$ kopieën/ml voor lamivudine. Het EPAR geeft geen uitkomst voor de combinatietherapie. HBeAg seroconversie was na 2 jaar behandelen opgetreden bij 38% van de patiënten op telbivudine, 22% op lamivudine en 24% op combinatietherapie. Tijdens het tweede behandeljaar trad er wel HBeAg seroconversie op bij telbivudine en de combinatietherapie, maar niet meer bij de patiënten op lamivudine.

Na 1 jaar vervolgonderzoek (2 jaar behandeling) van alle patiënten van de studie van **Brown et al.** had bij de HBeAg positieve patiënten 59% een therapeutisch respons bij behandeling met telbivudine en 45% met lamivudine. Bij de HBeAg negatieve patiënten waren de percentages respectievelijk 71 en 57. Het percentage patiënten bij wie HBV DNA niet detecteerbaar was in het serum, is 50 voor telbivudine vs 36 voor lamivudine bij HBeAg positieve patiënten en 78 vs 50 bij HBeAg negatieve patiënten. Normalisering van de ALAT spiegel trad op bij 64% van de patiënten op telbivudine vs 57% op lamivudine (HBeAg positieve patiënten) en 71% vs 59% (HBeAg negatieve patiënten). HBeAg seroconversie was opgetreden bij 33% op telbivudine vs 27% op lamivudine.

In het EPAR worden nog resistentiegegevens vermeld. Het optreden van plotselinge stijgingen van de HBV DNA spiegels zijn aanwijzingen voor resistentievorming en kunnen gepaard gaan met plotselinge stijging van de ALAT spiegel. Tijdens het fase III onderzoek had op meetpunt week 48 5% van de patiënten op telbivudine HBV resistentie vs 11% op lamivudine bij HBeAg positieve patiënten en 2% vs 11% bij HBeAg negatieve patiënten.

Er is geen onderzoek met telbivudine verricht bij lamivudineresistente patiënten.

Discussie:

De hierboven besproken onderzoeken laten zien dat telbivudine bij de geïncludeerde HBeAg negatieve patiënten even werkzaam is als lamivudine en bij HBeAg positieve patiënten werkzamer dan lamivudine. Er is inmiddels een direct vergelijkend onderzoek met adefovir uitgevoerd; de gegevens hiervan zijn echter nog niet gepubliceerd en worden niet besproken in het EPAR. Er is geen direct vergelijkend onderzoek gedaan met entecavir. Indirecte vergelijking met adefovir en entecavir is niet eenvoudig vanwege verschillen in eindpuntkeuze, definitie van eindpunten, chemische analysetechnieken en onderzochte populatie. De antivirale activiteit lijkt in dezelfde orde van grootte te liggen.

Lamivudine is onderzocht bij diverse subpopulaties van patiënten: HBeAg-positieve patiënten met persistent of intermitterend verhoogde ALAT-spiegels, HBeAg-positieve patiënten met normale

ALAT-spiegels, HBeAg-negatieve patiënten, aziatische en kaukasische patiënten, kinderen, patiënten met een gecompenseerde levercirrose en met een gedecompenseerde levercirrose, en bij patiënten die niet reageren op een therapie met interferon alfa. Een probleem bij de therapie met lamivudine is de selectie van lamivudine-resistente mutaties van het HBV DNA polymerase, waarvan de YMDD mutant het meest voorkomt.⁵ Genotypische resistentie treedt op in 14-32% na 1 jaar behandeling tot 60-70% na 5 jaar behandeling. Het resultaat is een verhoging van de HBV DNA spiegels, gevolgd door een verhoging van de ALAT-spiegel. Dit kan gepaard gaan met een acute exacerbatie van leverziekte en kan in enkele gevallen leiden tot leverdecompensatie en overlijden.

Adefovir is werkzaam gebleken bij zowel HBeAg positieve als negatieve patiënten. Bij een goed respons blijft het percentage patiënten met niet detecteerbare HBV DNA spiegels en genormaliseerde ALAT spiegels na 4 en 5 jaar behandeling doorgaans gehandhaafd (HBeAg negatieve patiënten).¹³ Adefovir is eveneens onderzocht bij lamivudineresistente patiënten, bij HIV coïnfectie en bij pre- en posttransplantatiepatiënten.^{14,15} Ook bij adefovir kan zich resistentie vormen, vooral bij lamivudineresistente patiënten; afhankelijk van de detectiemethode zijn percentages gevonden van 15% na ca. 4 jaar bij de combinatietherapie lamivudine/adefovur bij lamivudineresistente patiënten en >20% na 2 jaar na overzetten van de patiënten van lamivudine naar adefovur.⁵

Entecavir is evenals telbivudine in direct vergelijkende onderzoeken met lamivudine vergeleken.¹² Zowel bij HBeAg positieve als negatieve patiënten werden significant hogere percentages niet-detecteerbare serum HBV DNA waarden, normalisatie van de ALAT-waarden en gemiddelde reductie van serum virale load ten opzichte van baseline waargenomen ten gunste van entecavir. Er was geen significant verschil in HBeAg seroconversie tussen entecavir en lamivudine. Verder vertoonde entecavir een significante verbetering van de leverhistologie in vergelijking tot lamivudine bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met nucleoside analoga en bij patiënten die niet meer reageren op of resistentie hebben tegen lamivudine. Er zijn nog geen gepubliceerde gegevens van gebruik langer dan 2 jaar. Resistentie treedt met entecavir vooralsnog weinig op (3% na 96 weken); hogere resistentie is waargenomen bij lamivudineresistente patiënten (7% na 48 weken en 16% na 96 weken).⁵

De fabrikant heeft naar de EMEA aangegeven postregistratie onderzoeken te verrichten waarbij telbivudine direct zal worden vergeleken met adefovur en/of entecavir. Tevens zal onderzoek worden gestart naar de eventuele meerwaarde van combinatietherapie met peginterferon alfa 2a en met andere nucleoside/nucleotide-analoga en naar de waarde van telbivudine bij lamivudineresistente patiënten. Verder heeft de EMEA gevraagd naar klinisch onderzoek bij andere belangrijke populaties, zoals patiënten met een gedecompenseerde lever en patiënten die tevens zijn geïnfecteerd met het HIV of HCV.

Conclusie:

Telbivudine is bij de HBeAg negatieve patiënten even werkzaam als lamivudine en bij HBeAg positieve patiënten werkzamer dan lamivudine. Hierbij is telbivudine alleen nog onderzocht bij patiënten met chronische hepatitis B met gecompenseerde actieve leverziekte, waarbij een groot deel van de patiënten azaat was en geïnfecteerd waren met HBV genotypen B en C. Vergelijking met de andere nucleoside/nucleotide analoga adefovur en entecavir is niet eenvoudig vanwege het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek (directe vergelijking) en/of vanwege het feit dat in de onderzoeken verschillen zijn in eindpuntkeuze, definiëring van eindpunten, chemische analysetechnieken en onderzochte populatie (indirecte vergelijking). De antivirale activiteit lijkt in dezelfde orde van grootte te liggen. Van adefovur zijn gegevens van 5 jaar behandeling gepubliceerd. Zowel adefovur als entecavir zijn onderzocht bij lamivudineresistente patiënten en adefovur ook bij patiënten met een HIV coïnfectie en bij pre- en posttransplantatiepatiënten.

4.b. Effectiviteit

Eindpunten voor het meten van de effectiviteit zijn totale eliminatie van het HBV (genezing), vermindering van het aantal levertransplantaties en vermindering van mortaliteit.

Op enkele uitzonderingen na is het tot nu toe niet mogelijk gebleken met de huidige geneesmiddelen (nucleoside/nucleotide analoga, (peg)interferonen) een totale eliminatie van het HBV te bewerkstelligen.⁶ Dit heeft waarschijnlijk vooral te maken met het feit dat het cccDNA van het HBV langdurig verblijft in de geïnfecteerde hepatocyt.

Er zijn geen onderzoeksgegevens die aantonen dat therapie met een nucleoside/nucleotide analogo (monotherapie of combinatietherapie) het aantal levertransplantaties of de mortaliteit vermindert.

4.c. Bijwerkingen

Vergelijking van de 1B teksten van de vier nucleoside/nucleotide analoga laat zien dat de meest voorkomende bijwerkingen bij alle zijn hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid en maag-darmklachten zoals misselijkheid, diarree en buikpijn. Verder komen vaak voor verhoging van ALAT, creatinefosfokinase, amylase en lipase; tussen de 1B teksten zijn hierin wat verschillen. ALAT-verhogingen kunnen optreden bij daling van HBeAg of bij een exacerbatie van de hepatitis zoals bij het ontstaan van de YMDD mutant bij gebruik van lamivudine.

In het EPAR van telbivudine wordt aangegeven dat de stijging van creatinefosfokinase (CK) in het bloed een punt is dat zorgvuldige monitoring behoeft. In het onderzoek van Brown et al. werd een lichte tot matige stijging (graad 1 en 2) gezien bij 60% van de patiënten op telbivudine vs 36% op lamivudine; matig tot ernstige verhogingen (graad 3 en 4) kwamen respectievelijk voor bij 8% en 3% van de patiënten. Ze ontstaan doorgaans na 6 maanden therapie en verdwijnen dan weer ondanks voortzetting van de therapie. Hoge baseline CK spiegels en kaukasisch ras waren sterke risicofactoren voor het ontwikkelen van graad 3 en 4 stijgingen. In het onderzoek van Brown et al. maakten patiënten van het kaukasisch ras maar 15% uit van de populatie.

Conclusie:

In grote lijnen is het bijwerkingenprofiel van de vier nucleoside/nucleotide analoga vergelijkbaar. De ervaring met telbivudine (en entecavir) is echter beperkt waardoor eventuele minder vaak voorkomende bijwerkingen nog onvoldoende tot uiting zijn gekomen.

4.d. Ervaring

In klinische onderzoeken zijn tot nu toe 1491 patiënten behandeld met telbivudine. Sinds de marktintroducties in enkele andere landen in september 2006 zijn meer dan 5000 patiënten behandeld.

Adefovir is wereldwijd gezien sinds 2002 in de handel en entecavir sinds 2005. Volgens de fabrikant zijn wereldwijd zeker 100.000 patiënten langere tijd met adefovir behandeld. Lamivudine is sinds 1995 beschikbaar, eerst voor de indicatie HIV infectie en sinds 1999 als eerste nucleoside analoog voor de indicatie chronische hepatitis B.

Conclusie:

Met telbivudine en entecavir is beperkte ervaring opgedaan. Met adefovir en lamivudine is voldoende ervaring opgedaan.

4.e. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid zijn bij de betreffende indicatie de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik bij zwangeren en kinderen.

Contra-indicaties

Bij alle vier de nucleoside/nucleotide-analoga is de enige contra-indicatie overgevoeligheid voor de stof zelf of voor de hulpstoffen.

Interactieprofiel

Telbivudine wordt onveranderd met de urine uitgescheiden, waarschijnlijk voornamelijk door filtratie. Telbivudine heeft geen invloed op het CYP450 enzymstelsel. Het is theoretisch mogelijk dat geneesmiddelen die de nierfunctie beïnvloeden zoals aminoglycosiden, amfotericine B, lisdiuretica, platinaverbindingen en vancomycine, de plasmaspiegel van telbivudine veranderen. Ook adefovir wordt onveranderd via de nieren geëlimineerd, via filtratie en actieve tubulaire secretie. Er zijn geen interacties waargenomen wanneer adefovir werd toegediend met andere geneesmiddelen die via tubulaire secretie worden uitgescheiden zoals ibuprofen, paracetamol, tacrolimus, tenofovir of trimethoprim/sulfamethoxazol.

Entecavir wordt eveneens grotendeels onveranderd via de nieren uitgescheiden via filtratie en actieve tubulaire secretie. Een klein gedeelte wordt teruggevonden als glucuronide of sulfaatconjugaat. Er zijn daarom geen interacties te verwachten op het niveau van het CYP450 enzymstelsel. Er zijn geen testen uitgevoerd met andere geneesmiddelen die invloed hebben op de nierfunctie.

Lamivudine wordt onveranderd door actieve tubulaire secretie uitgescheiden. De 1B-tekst geeft aan dat een klinisch belangrijke interactie alleen optreedt met geneesmiddelen die voornamelijk via dezelfde weg (organische kation route) worden geëlimineerd (zoals trimethoprim) en er tevens

sprake is van een verminderde nierfunctie. Verder wordt combinatie met zalcitabine niet aanbevolen, omdat lamivudine zalcitabine onwerkzaam maakt.

Zwangerschap

Bij alle vier nucleoside/nucleotide analoga zijn er onvoldoende gegevens bekend over het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens. Bij telbivudine en adefovir zijn geen direct schadelijke effecten bij dieren aangetroffen; bij entecavir wel, maar het betrof hier toediening van zeer hoge doses. Bij lamivudine is reproductietoxiciteit gezien, soms ook bij doseringen vergelijkbaar bij die van de mens.

Kinderen

In de 1B tekst van alle vier de nucleoside/nucleotide analoga wordt aangegeven dat er onvoldoende gegevens bekend zijn over het gebruik bij kinderen en adolescenten.

Conclusie:

In grote lijnen is de toepasbaarheid van de vier nucleoside/nucleotide-analoga vergelijkbaar.

4.f. Gebruiksgemak

Alle vier de nucleoside/nucleotide analoga worden eenmaal per dag oraal toegediend. Van lamivudine zijn zowel een tablet als een drank beschikbaar.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van de vier nucleoside/nucleotide analoga is vergelijkbaar.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

In onderstaande tabel worden van alle nucleoside/nucleotide analoga de kosten per maand aangegeven.

Voor telbivudine is door de WHO nog geen DDD vastgesteld. In de 1B-tekst wordt maar één onderhoudsdosering vermeld: eenmaal daags 600 mg. In het fase III onderzoek van Brown et al. is deze dosering toegepast. Voor de vergelijking van de kosten is daarom voor telbivudine deze dosering aangehouden. Voor entecavir is de officiële DDD 0,5 mg. Dit is de onderhoudsdosering bij nucleoside/nucleotide naïve patiënten. Voor toepassing bij lamivudineresistente patiënten is de onderhoudsdosering 1,0 mg. In de tabel worden de kosten van 1,0 mg per dag tussen haakjes vermeld. De officiële DDD van lamivudine is 300 mg; dit is echter de dosering zoals gebruikt bij de indicatie HIV-infectie. De onderhoudsdosering bij de indicatie chronische hepatitis B is eenmaal daags 100 mg. De dosering van 300 mg valt buiten de doseringsrange van het gebruik bij chronische hepatitis B. In de tabel is voor de kostenvergelijking daarom een dosering van 100 mg aangehouden.

De prijzen zijn afkomstig uit de z-index, taxe juni 2007.

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
telbivudine	600 mg	530,67
adefovir	10 mg	497,68
entecavir	0,5 mg (en 1,0 mg)	530,67 (en 589,27)
lamivudine	100 mg	90,52 (tablet) 85,60 (drank)

Conclusie:

De kosten van telbivudine zijn vergelijkbaar met die van adefovir en entecavir en zesmaal hoger dan van lamivudine.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van telbivudine

De fabrikant geeft in zijn dossier geen visie op de therapeutische waarde van telbivudine ten opzichte van de overige nucleoside/nucleotide analoga.

7. CFH-advies

Indien (peg)interferon alfa niet werkzaam blijkt, niet wordt verdragen of is gecontra-indiceerd, komt gebruik van adefovir, entecavir en telbivudine in aanmerking. Telbivudine is bij de HBeAg negatieve patiënten even werkzaam als lamivudine en bij HBeAg positieve patiënten werkzamer dan lamivudine. Er zijn geen direct vergelijkende onderzoeken gepubliceerd met adefovir of entecavir. Telbivudine is slechts bij een beperkte subpopulatie onderzocht. Lange termijn gegevens over werkzaamheid, de bijwerkingen en de resistentie ontbreken eveneens. De voorkeur gaat uit naar adefovir, vanwege het beschikbaar zijn van gepubliceerde lange termijngegevens en van onderzoeksgegevens bij diverse subpopulaties van patiënten.

8. Literatuur

¹RIVM. Infectieziektebestrijding; hepatitis B protocol. Update maart 2007.

www.rivm.nl/cib/infectieziekten

²De Boer JE, van Loenen AC, et al. Farmacotherapeutisch Kompas 2007, College voor zorgverzekeringen, Diemen

³EASL international consensus conference on hepatitis B (Geneva, Switzerland, 2002). Journal of Hepatology 2003; 38: 533-40

⁴Craxi A, Yurdaydin C. From viral pathobiology to the treatment of hepatitis B virus infection. EASL monothematic conference (Istanbul, Turkey, October 6-8, 2005). EASL meeting report. J Hepatol 2006; 44: 1186-95

⁵Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. Hepatology 2007; 45: 507-39

⁶Farrell GC, Teoh NC. Management of chronic hepatitis B virus infection: a new era of disease control. Intern Med J 2006; 36: 100-13

⁷Lai C-L, Lim SG, Brown NA et al. A dose-finding study of once-daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 2004; 40: 719-26

⁸Lai C-L, Leung N, Teo E-K et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2005; 129: 528-36

⁹CHMP. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of hepatitis B. EMEA. www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/617203en.pdf

¹⁰Knodell RG, Ishak KG, Black WC et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981; 1: 431-5

¹¹Ishak KG, Baptista A, Bianchi L et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22: 696-9

¹²CFH-rapport entecavir/Baraclude®

¹³Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. Gastroenterology 2006; 131: 1743-51

¹⁴Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. Liver Transpl 2007; 13: 349-60

¹⁵Benhamou Y, Thibault V, Vig P et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. J Hepatol 2006; 44: 62-7

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 juni 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk XIII/D/20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.